

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Liraglutide (Victoza®) : analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1), L.F. VAN GAAL (2)

RÉSUMÉ : Le liraglutide (Victoza®) est un peptide produit par la technique de l'ADN recombinant qui présente 97 % d'homologie avec le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain, mais qui est résistant à l'enzyme qui dégrade l'hormone naturelle, la dipeptidylpeptidase-4. Il active le récepteur du GLP-1 et exerce un effet incrétinomimétique pendant au moins 24 heures après une injection sous-cutanée. Outre un effet de stimulation de la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, le liraglutide inhibe la sécrétion de glucagon et ralentit la vidange gastrique. Chez les patients diabétiques de type 2, il réduit le taux d'hémoglobine glyquée d'au moins 1 %, sans entraîner d'hypoglycémie et en induisant une perte de poids modérée et une légère diminution de la pression artérielle. Des manifestations indésirables digestives (nausées, vomissements) peuvent survenir en début de traitement, mais imposent rarement l'arrêt du médicament et s'estompent généralement avec le temps. Bien qu'étant indiqué en combinaison avec d'autres traitements hypoglycémisants, le liraglutide est actuellement remboursé en Belgique uniquement s'il est administré chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé avec la combinaison de metformine et d'un sulfamide ou de metformine et d'une glitazone. Victoza® est présenté sous forme de stylos pré-remplis et est administré par voie sous-cutanée en une seule injection par jour. Le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg pour améliorer la tolérance digestive, à augmenter à 1,2 mg (posologie usuelle) après au moins une semaine de traitement, puis, si nécessaire à 1,8 mg (dose maximale).

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Liraglutide - Incrétine - Pancréas

INTRODUCTION

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale qui suscite un intérêt de plus en plus important dans le milieu de la diabétologie, notamment au vu des opportunités et perspectives que cette hormone à effet incrétine offre pour le traitement du diabète de type 2 (1). L'industrie pharmaceutique a exploité les potentialités offertes par cette hormone incrétine pour développer de nouveaux médicaments. Schématiquement, on peut distinguer les incrétinopotentiateurs et les incrétinomimétiques (2, 3). Les

LIRAGLUTIDE (VICTOZA®) : HUMAN GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 USED IN ONCE DAILY INJECTION FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES
SUMMARY : Liraglutide (Victoza®) is a peptide produced by DNA recombinant technology, which presents 97 % homology with human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) but is resistant to dipeptidylpeptidase-4, the enzyme that degrades the natural hormone. It activates the GLP-1 receptor and exerts an incretin mimetic effect during at least 24 hours after a single subcutaneous injection. Besides a glucose-dependent stimulatory effect of insulin secretion, liraglutide inhibits glucagon secretion and retards gastric emptying. In patients with type 2 diabetes, it reduces glycated haemoglobin by at least 1 %, without inducing hypoglycaemia. It also induces a moderate weight loss and a mild reduction in blood pressure. Gastrointestinal adverse events (nausea, vomiting) may occur during the initial phase of treatment, but rarely impose the interruption of the medication and usually diminish with time. Although indicated in combination with other glucose-lowering agents, liraglutide is currently reimbursed in Belgium only if administered in patients with type 2 diabetes not sufficiently controlled with a combination of metformin plus sulfonylurea or metformin plus a thiazolidinedione. Victoza® is presented in prefilled pens and is injected subcutaneously once a day. Treatment will be initiated with 0.6 mg to improve digestive tolerance and the daily dose will be increased to 1.2 mg (usual dose) after at least one week, and up to 1.8 mg (maximal dose) if necessary.

KEYWORDS : Liraglutide - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Pancreas - Type 2 diabetes

médicaments incrétinopotentiateurs agissent en inhibant l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) qui dégrade le GLP-1 endogène en produits inactifs; ce sont les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine), médicaments actifs par voie orale actuellement remboursés en Belgique en association avec la metformine (4,5,6). Les médicaments incrétinomimétiques agissent comme agonistes des récepteurs au GLP-1 et peuvent représenter une alternative au passage à l'insuline chez certains patients diabétiques de type 2 après échec du traitement oral (7). Nous avons déjà présenté l'exénatide (Byetta®, Eli Lilly) dans la rubrique «Le Médicament du mois» (8) ainsi que les résultats d'une première étude observationnelle belge réalisée avec cet incrétinomimétique (9). Nous présentons maintenant le liraglutide (Victoza®, Novo Nordisk), un analogue du GLP-1 humain à longue durée d'action, indiqué et remboursé depuis peu dans notre pays après échec d'un traitement oral combinant la metformine et un sulfamide hypoglycémique.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège

(2) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers.

miant ou la metformine et une thiazolidinedione (10, 11).

ORIGINE ET STRUCTURE

Le liraglutide est un peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) produit par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae* (Fig. 1) (10, 11). Il présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain et active le récepteur du GLP-1. Il a été obtenu par la substitution d'un acide aminé (lysine en position 34 remplacée par arginine) et une acylation par l'adjonction d'un acide gras en C16 (acide palmitique sur la lysine en position 26) (Fig. 2). Ces modifications lui confèrent une résistance accrue à l'action de l'enzyme DPP-4 qui dégrade le GLP-1 naturel, ainsi qu'une capacité de liaison à l'albumine (selon le même principe que l'insuline détémir, Levemir®). Ainsi, après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée du liraglutide fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité accrue vis-à-vis de l'enzyme DPP-4 et de l'enzyme endopeptidase neutre.

Le liraglutide diffère de l'exénatide par sa plus forte homologie avec le GLP-1 humain (97% *versus* 53% pour l'exénatide), ce qui entraîne une moindre production d'anticorps (de l'ordre de 10% *versus* 50%). Il se distingue également par sa demi-vie plus longue (13 heures *versus* 2,4 heures), ce qui permet une seule injection sous-cutanée quotidienne au lieu de 2 avec l'exénatide (Tableau I).

MÉCANISME D'ACTION

Les mécanismes conduisant à la diminution de la glycémie à jeun et post-prandiale observée sous liraglutide miment ceux de l'hormone naturelle GLP-1 (1) et sont assez comparables à ceux préalablement décrits pour l'exénatide (8). L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique). Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Il diminue simultanément la sécrétion excessive de glucagon, également de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide ne stimule plus la sécrétion d'insuline, mais permet une riposte de contre-régulation par le glucagon. Le liraglutide offre donc une réponse

TABEAU I. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DE L'EXÉNATIDE ET DU LIRAGLUTIDE

Caractéristiques	Exénatide	Liraglutide
Nom commercial	Byetta®	Victoza®
Firme pharmaceutique	Eli Lilly	Novo Nordisk
Structure	Exendine-4	GLP-1 modifié + acide gras
Fabrication	Synthèse	ADN recombinant
Homologie avec le GLP-1 humain	53 %	97 %
Développement anticorps	environ 50 %	environ 10 %
Mode d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Demi-vie	2,4 h	13 h
Fréquence d'administration	2 x /jour	1 x /jour
Posologie	2 x 5-10 µg/jour	1 x 1,2 – 1,8 mg/jour
Réduction HbA1c	- 0,79 %	- 1,12 % (*)
Diminution du poids	- 2,87 kg	- 3,24 kg (*)

(*) Résultats de l'étude LEAD-6, comparant directement 1,8 mg de liraglutide à deux fois 10 µg d'exénatide.

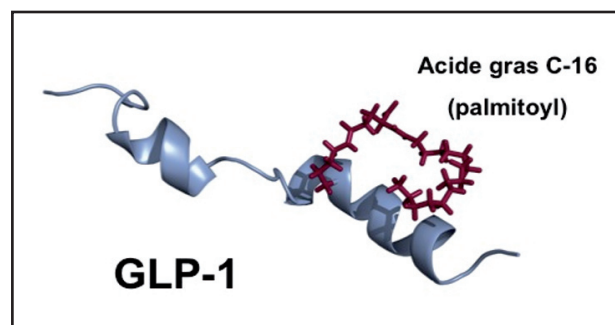


Figure 1. Représentation tridimensionnelle du liraglutide (Victoza®)

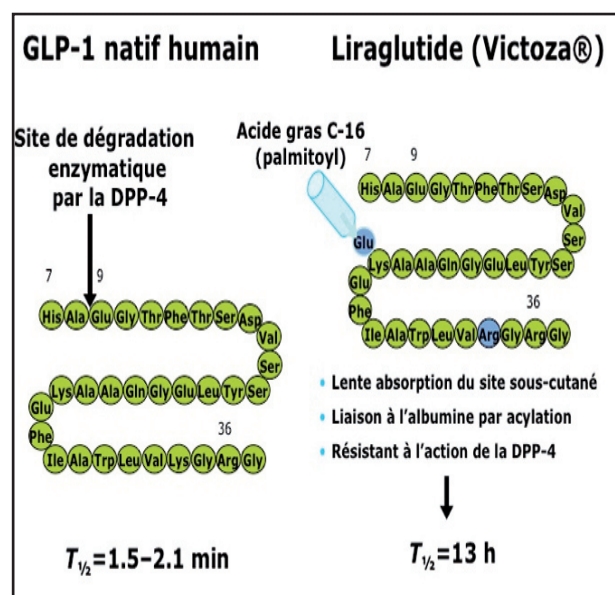


Figure 2. Comparaison de la structure du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) et du liraglutide et explication de la longue demi-vie du liraglutide.

pharmacologique appropriée à la physiopathologie bihormonale (insuline insuffisante/ glucagon excessif) du diabète de type 2 (10, 11).

Le mécanisme de diminution de la glycémie post-prandiale résulte également d'un ralentissement de la vidange gastrique. Cet effet peut contribuer à la survenue de nausées/vomissements (voir manifestations indésirables plus loin), mais aussi à une certaine perte de poids. Ce dernier effet, lié à une perte de masse grasse, s'expliquerait aussi par des mécanismes centraux diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques. Cette observation intéressante a conduit à la réalisation d'un grand essai clinique chez la personne obèse non diabétique avec, comme objectif primaire, l'obtention d'un amaigrissement (12).

PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du liraglutide administré par voie sous-cutanée est lente, avec une concentration sérique maximale atteinte entre 8 et 12 heures après injection. L'exposition augmente proportionnellement à la dose de 0,6 à 1,8 mg. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de liraglutide, la biodisponibilité absolue est d'environ 55 %, le volume de distribution apparent est de 11 à 17 l et la clairance moyenne est d'approximativement 1,2 l/h, avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %) (11). Il est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

L'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle n'ont aucun effet cliniquement significatif sur les caractéristiques pharmacocinétiques du liraglutide. Par contre, certaines modifications ont été enregistrées dans des populations particulières. Par rapport aux sujets sains, l'exposition au liraglutide a diminué de 13-23 % chez les sujets qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée et de 44 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9). De même, l'exposition au liraglutide a diminué de l'ordre de 30 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale (voir contre-indications plus loin).

Le liraglutide a montré un très faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques avec d'autres substances actives se liant au cytochrome P450 ou aux protéines plasmatiques. Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'ab-

sorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interactions réalisées n'ont cependant pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif pour les divers médicaments testés.

EFFICACITÉ CLINIQUE

Le liraglutide a été remarquablement évalué dans le programme d'essais cliniques LEAD. Six études cliniques, contrôlées, randomisées ont été réalisées afin d'évaluer les effets du liraglutide sur le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2 recevant différents traitements en testant divers comparateurs : LEAD-3 : liraglutide en monothérapie (*versus* le sulfamide glimépiride) (13); LEAD-2 : liraglutide en combinaison avec metformine (*versus* glimépiride) (14); LEAD-1 : liraglutide en combinaison avec sulfamide (*versus* thiazolidinedione) (15); LEAD-4 : liraglutide en combinaison avec metformine + glitazone (*versus* placebo) (16); LEAD-5 : liraglutide en combinaison avec metformine + sulfamide (*versus* insuline glargine) (17); LEAD-6 : liraglutide en combinaison avec metformine et/ou sulfamide (*versus* exénatide) (18). Le traitement par liraglutide a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo ainsi que des effets similaires ou supérieurs par rapport aux différents comparateurs testés (Tableau II).

Les deux études les plus intéressantes dans le contexte du remboursement du liraglutide en Belgique (voir plus loin) sont l'étude LEAD-5 qui a comparé le liraglutide à l'insuline glargine chez des patients traités par une association metformine plus sulfamide (17) et l'étude LEAD-6 qui a comparé, en majorité chez ce type de patients, le liraglutide à l'exénatide (18). Dans l'étude LEAD-5, la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus importante sous liraglutide que sous glargine (- 1,33 *versus* - 1,09%; $p = 0,0015$); de plus, le liraglutide a entraîné une perte de poids alors qu'une prise de poids a été observée sous glargine (différence 3,43 kg entre les deux traitements après 26 semaines). Dans l'étude LEAD-6, le liraglutide à la dose de 1,8 mg en une injection par jour a entraîné une diminution significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} que l'exénatide à la dose de $2 \times 10 \mu\text{g}$ par jour après 26 semaines de suivi (- 1,12 *versus* - 0,79 %; $p < 0,0001$). La différence principale se marquait par un meilleur contrôle de la glycémie à jeun sous liraglutide que sous exénatide, sans doute en raison de la plus longue

TABLEAU II. PRINCIPAUX RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE LIRAGLUTIDE DANS LES ÉTUDES DU PROGRAMME LEAD CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DIABÈTE DE TYPE 2

	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-3	LEAD-4	LEAD-5	LEAD-6
Référence	15	14	13	16	17	18
Traitement de base	GLIM	MET	0	MET + TZD	MET + GLIM	MET + SU
Liraglutide mg 1 x/j	0,6/1,2/1,8	0,6/1,2/1,8	1,2/1,8	1,2/1,8	1,8	1,8
Comparateur	Rosi 4 mg	Glim 4 mg	Glim 8 mg	0	Insuline Glargine	Exénatide 10 µg x 2
Durée (semaines)	26	26	52	26	26	26
Liraglutide (mg/jour)	1,2	1,2	1,2	1,2	-	-
HbA _{1c} basale (%)	8,5	8,3	8,3	8,5	-	-
Δ HbA _{1c} (%)	-1,1	-1,0	-0,84	-1,5	-	-
Δ Poids (kg)	+ 0,3	-2,6	-2,0	-1,0	-	-
Liraglutide (mg/jour)	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
HbA _{1c} basale (%)	8,5	8,4	8,3	8,6	8,3	8,2
Δ HbA _{1c} (%)	-1,1	-1,0	-1,14	-1,5	-1,33	-1,12
Δ Poids (kg)	-0,2	-2,8	-2,4	-2,0	-1,8	-3,24

Glim = glimépiride; MET = metformine; TZD = thiazolidinedione (glitazone); SU = sulfamide; Rosi = rosiglitazone
 Δ = changement en fin d'étude par rapport à la valeur mesurée à l'inclusion.

demi-vie déjà mentionnée précédemment. La perte de poids a été comparable avec les deux incrétinomimétiques (- 3,24 *versus* - 2,87 kg). Les nausées ont été moins persistantes et les hypoglycémies légères moins fréquentes avec le liraglutide qu'avec l'exénatide. Dans une extension de cette étude LEAD-6, le transfert de l'exénatide 2 x 10 µg/jour vers le liraglutide 1,8 mg 1 fois par jour au terme de la période initiale de l'essai de 26 semaines s'est soldé par une diminution supplémentaire du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel (19). Ces résultats sont donc en faveur du liraglutide par rapport à l'exénatide dans sa forme actuelle (une forme retard est en phase finale de développement). Il faut signaler que les résultats de LEAD-6 ne confirment pas les conclusions d'une méta-analyse comparant liraglutide et exénatide; en effet, celle-ci (réalisée avant la publication de LEAD-6) montrait une absence de différence significative d'effets entre les deux molécules (20). La discordance provient sans doute du fait que, dans LEAD-6, la dose de liraglutide était de 1,8 mg alors que beaucoup d'études reprises dans la méta-analyse avaient utilisé la dose de 1,2 mg par jour.

Le programme LEAD a montré de façon consistante que le traitement par liraglutide à la dose de 1,2 ou 1,8 mg par jour est associé à une perte de 2-4 kg après 26-52 semaines de suivi, contrastant avec la prise pondérale généralement observée avec les sulfamides, les glitazones ou l'insuline. Cette perte pondérale, également observée avec l'exénatide, n'est pas directement corrélée avec les nausées et persiste à long terme alors que les nausées ont disparu. L'effet est d'autant plus remarquable que cette perte de poids est concomitante d'une réduction du taux d'HbA_{1c}. Or, on sait que l'amélioration du contrôle glycémique, en diminuant la glucosurie et donc la fuite calorique, a généralement tendance à faire gagner du poids. Ces observations ont été confirmées par rapport à un inhibiteur de la DPP-4, classe pharmacologique connue pour sa neutralité pondérale (4). Ainsi, une étude a comparé récemment les effets du liraglutide 1,2 ou 1,8 mg par jour à ceux de la sitagliptine chez des patients déjà traités par metformine (21). Le liraglutide s'avère plus efficace que la sitagliptine 100 mg *per os* par jour en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA_{1c} (- 1,50% avec 1,8 mg/jour *versus* - 1,24% avec 1,2 mg/jour *versus* - 0,90% avec la sitagliptine) et du poids (respec-

tivement, -3,38 kg, - 2,86 kg et - 0,96 kg); par contre, le profil de tolérance digestive a été moins bon *versus* la sitagliptine, connue pour être très bien tolérée par ailleurs (4). L'amaigrissement sous liraglutide a également été confirmé chez des personnes non diabétiques dans une étude spécifiquement consacrée à l'obésité avec la perte de poids comme critère d'évaluation principal (12).

La sécurité cardio-vasculaire du liraglutide n'est pas connue, mais différentes observations, chez l'animal et chez l'homme, suggèrent que ce médicament devrait plutôt exercer un effet bénéfique sur la fonction endothéliale et myocardique (22). En tout cas, diverses études, dont certaines du programme LEAD sus-mentionné (23), ont montré une diminution, légère mais significative, de la pression artérielle sous liraglutide ainsi que des modifications favorables du profil lipidique et des marqueurs inflammatoires (22). Il reste cependant à démontrer que ces effets sur des marqueurs de risque intermédiaires se traduiront par une réduction de l'incidence des événements cliniques cardiovasculaires sous liraglutide. L'étude LEADER («Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of cardiovascular outcome Results»), actuellement en cours et à laquelle nous participons, a pour but de tester la sécurité et l'efficacité cardio-vasculaire du liraglutide chez le patient diabétique de type 2.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Lors des études cliniques contrôlées à long terme (26 semaines ou plus) chez plus de 2.500 personnes, environ 2 % des patients traités par liraglutide ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement (23).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques étaient les manifestations gastro-intestinales (23). Celles-ci peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les manifestations indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient les nausées (2,8 % des patients) et les vomissements (1,5 %). La plupart des épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants.

Les hypoglycémies ont surtout été observées chez les patients recevant un sulfamide, seul ou en association avec la metformine, et sont attribuées au sulfamide qui est connu pour ce type de

manifestations indésirables. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant (voir plus loin).

L'utilisation d'analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite sans qu'une relation de causalité puisse être clairement établie (24). Lors des études cliniques à long terme réalisées avec le liraglutide, peu de cas (< 0,2 %) de pancréatite aiguë ont été observés. Les patients doivent néanmoins être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë, à savoir une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le liraglutide (tout comme l'exénatide) doit être arrêté.

Des effets indésirables thyroïdiens ont été rapportés dans les études cliniques, en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Chez les patients traités par le liraglutide, les néoplasies thyroïdiennes, l'augmentation de la calcitoninémie et les goitres ont été rapportés respectivement chez 0,5 %, 1 % et 0,8 % des patients. La signification de l'augmentation des taux de thyrocalcitonine et son implication éventuelle dans un accroissement du risque de cancer médullaire ont été discutées par ailleurs (25).

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par liraglutide peuvent développer des anticorps anti-liraglutide. En moyenne, 8,6 % des patients ont développé des anticorps qui ne paraissent pas être neutralisants. Comme déjà signalé, compte tenu de la plus grande similitude du liraglutide par rapport au GLP-1 humain, la fréquence de survenue d'anticorps est nettement plus faible qu'avec l'exénatide (Tableau I). L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité du liraglutide.

INDICATIONS, CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET CONTRE-INDICATIONS

Selon l'avis officiel de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), le liraglutide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec : a) la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée; b) la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.

Pour des raisons essentiellement budgétaires, le positionnement du liraglutide a été restreint en Belgique. Le liraglutide est actuellement remboursé en catégorie A s'il est administré chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés avec la combinaison de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant ou de metformine et d'une thiazolidinedione (glitazone). Ceci doit être attesté dans la demande introduite par le médecin traitant au médecin conseil par un taux d'HbA_{1c} > 7,5 %. L'autorisation de remboursement peut être prolongée par périodes de 12 mois maximum sur base d'un rapport motivé attestant un contrôle suffisant après 12 mois (HbA_{1c} < 7 %) ou une diminution de l'HbA_{1c} ≥ 1 % à partir de la valeur initiale.

Le liraglutide n'est pas indiqué dans le traitement du diabète de type 1 ni dans le traitement du diabète de type 2 chez les sujets de moins de 18 ans ni en association avec l'insuline. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitant. Compte tenu d'une expérience trop limitée, le liraglutide ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 60 ml/min. Il en est de même pour les patients avec une insuffisance hépatique, quel que soit le stade. Par prudence, compte tenu de son mécanisme d'action et du peu d'expérience clinique, le liraglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ou une gastroparésie diabétique.

POSOLOGIE ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Victoza® est disponible en stylo prérempli multidose jetable. Chaque stylo contient 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg. Le liraglutide doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée.

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique

et atteindre les objectifs en termes de valeurs d'HbA_{1c}. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose du liraglutide. Toutefois, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant. En effet, une diminution de la posologie de ce dernier devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie lorsque le liraglutide est associé à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (ce qui sera le cas en Belgique, compte tenu des critères de remboursement du produit). Ce sera d'autant plus indiqué que le taux d'HbA_{1c} n'est pas très élevé lors de l'initiation du traitement par liraglutide.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, mais l'expérience de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. De même, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 60-90 ml/min).

CONCLUSION

Le liraglutide (Victoza®) est un analogue du GLP-1 humain dont la longue durée d'action permet une seule injection sous-cutanée par jour. Ce médicament s'est montré efficace et bien toléré chez le patient diabétique de type 2 recevant différents traitements hypoglycémiants. L'indication privilégiée est le traitement de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant metformine et sulfamide ou metformine et une glitazone (les deux indications remboursées actuellement en Belgique). Des observations indirectes intéressantes indiquent que le liraglutide pourrait exercer des effets favorables sur le plan cardio-vasculaire, suite au meilleur contrôle glycémique et à la perte de poids, mais aussi grâce à des effets cardio-vasculaires directs du GLP-1. Une grande étude internationale (LEADER) vient de débiter pour tester cette hypothèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
2. Drucker DJ, Nauck MA.— The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, **368**, 1696-1705.

3. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
4. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
5. Scheen AJ, Radermecker RP.— Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet*, 2010, **375**, 1410-1412.
6. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, in press.
7. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.— Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*, 2008, **158**, 773-784.
8. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
9. De Block C, Paquot N, Daoudi N, et al.— Amélioration du contrôle glycémique et perte de poids sous exénatide chez des patients diabétiques de type 2 : résultats d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique belge. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 488-495.
10. Croom KF, McCormack PL.— Liraglutide : a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2009, **69**, 1985-2004.
11. Joffe D.— Liraglutide : a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, **67**, 1326-1336.
12. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al.— Effects of liraglutide in the treatment of obesity : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2009, **374**, 1606-1616.
13. Garber A, Henry R, Ratner R, LEAD-3 (Mono) Study Group.— Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono) : a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 2009, **373**, 473-481.
14. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al.— Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 84-90.
15. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al.— Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 2009, **26**, 268-278.
16. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al.— Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1224-1230.
17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al.— Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009, **52**, 2046-2055.
18. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, LEAD-6 Study Group.— Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009, **374**, 39-47.
19. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, et al.— Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 1300-1303.
20. Monami M, Marchionni N, Mannucci E.— Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*, 2009, **160**, 909-917.
21. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.— Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*, 2010, **375**, 1447-1456.
22. Verge D, López X.— Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*, 2010, **6**, 191-200.
23. Blonde L, Russell-Jones D.— The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes : an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11** (Suppl 3), 26-34.
24. Anderson SL, Trujillo JM.— Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother*, 2010, **44**, 904-909.
25. De Block CE, Van Gaal LF.— GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet*, 2009, **374**, 4-6.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.